

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
Přírodovědecká fakulta  
**Katedra organické a jaderné chemie**

---



# ENANTIOSELEKTIVNÍ SYNTÉZA FLUOROVANÝCH ORGANICKÝCH SLOUČENIN ZA VYUŽITÍ IMINIOVÉ A ENAMINOVÉ KATALÝZY

Enantioselective synthesis of fluorinated organic compounds using  
iminium and enamine catalysis

Diplomová práce  
studijního programu Klinická a toxikologická analýza

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857.

### ***Prohlášení***

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitele RNDr. Jana Veselého, Ph.D. a že jsem všechny použité prameny řádně citovala.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 30. dubna 2010.

## ***Abstrakt***

Tato diplomová práce je zaměřena na studium využití organokatalytického konceptu na přípravu enantiomerně čistých, popř. vysoce obohacených, fluorovaných organických sloučenin ze snadno dostupných výchozích látek. Pozornost byla věnována organokatalytickým reakcím  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů za využití principů enaminové a iminiové aktivace.

První část práce je věnována studiu enantioselektivní cyklizační reakce hydrazonu (**24**) s cyklohex-2-enonem (**25**). Druhá část práce je věnována enantioselektivní nukleofilní adiční reakci diethyl-2-fluormalonátu (**31a**) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (**30**) za katalýzy komerčně dostupnými sekundárními aminy.

## ***Abstract***

This diploma thesis deals with the scope of organocatalytic concept for the preparation of enantiomerically pure organic compounds, containing fluorine atom. Our attention was focused on the use of easily available  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and ketones as starting materials and commercially available secondary amines as catalysts.

The first part of the work is dedicated to the enantioselective cyclization reaction of hydrazone (**24**) with cyclohex-2-enone (**25**). The second part describes a study of enantioselective nucleophilic addition of diethyl 2-fluoromalonate (**31a**) to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes (**30**) via enamine activation.

## ***Poděkování***

V první řadě bych chtěla poděkovat svému školiteli RNDr. Janu Veselému, Ph.D., že mi umožnil začlenit se do svého výzkumného týmu a zabývat se zajímavým tématem na fakultě organické a jaderné chemie. Děkuji nejen za jeho trpělivost a cenné rady, ale také za vytvoření příjemné pracovní atmosféry, za motivaci a povzbuzení k práci. V neposlední řadě mu mé díky patří za možnost podílet se na publikaci v odborné literatuře.

Dále bych ráda poděkovala RNDr. Simoně Hybelbauerové Ph.D. za pomoc při měření NMR spekter, RNDr. Stanislavu Hilgardovi, CSc. za měření IR spekter a jejich interpretaci, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření optických rotací a Bc. Marku Remešovi za měření hmotnostních spekter a jejich interpretaci.

Velké díky patří samozřejmě mým rodičům a mému příteli, kteří mě podporovali po celou dobu mého studia. Na závěr bych ráda poděkovala za přátelskou konzultaci Ing. Marcelu Karabínovi, Ph. D. a své sestře doc. PharmDr. Kateřině Vávrové, Ph.D., která mi poskytla cenné rady z oblasti farmakologie.

# OBSAH

<b>OBSAH .....</b>	<b>6</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>7</b>
<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 ASYMETRICKÁ ORGANOKATALÝZA.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.1 Organokatalyzátory.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.2 Typy organokatalýzy .....</b>	<b>11</b>
1.1.2.1 Enaminová aktivace .....	12
1.1.2.2 Iminiová aktivace .....	14
1.1.2.3 SOMO aktivace .....	15
<b>1.2 FLUOROVÁ CHEMIE A JEJÍ VYUŽITÍ.....</b>	<b>16</b>
1.2.1 Nukleosidy.....	17
1.2.2 Alkaloidy .....	19
1.2.3 Makrolidy.....	21
1.2.4 Steroidy .....	22
1.2.5 Aminokyseliny.....	23
<b>1.3 VÝZNAM OPTICKY AKTIVNÍCH LÁTEK.....</b>	<b>24</b>
<b>1.4 SYNTÉZA OPTICKY AKTIVNÍCH FLUOROVANÝCH LÁTEK.....</b>	<b>25</b>
<b>2. CÍLE PRÁCE .....</b>	<b>28</b>
<b>3. VÝSLEDKY A DISKUZE .....</b>	<b>29</b>
<b>4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>36</b>
4.1 METODY .....	36
4.2 POSTUPY PŘÍPRAVY LÁTEK A JEJICH CHARAKTERIZACE .....	38
<b>5. ZÁVĚR .....</b>	<b>44</b>
<b>6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>45</b>

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACN	acetonitril
Bn	benzyl
CAN	dusičnan amonno-ceřičitý
DNA	deoxyribonukleová kyselina [Deoxyribonucleic Acid]
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DRIFT	[Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform]
ee	enantioselektivní přebytek [Enantioselective Excess]
ESI	ionizace elektrosprejem [Electrospray Ionization]
FTIR	[Fourier transform infrared]
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti [Human Immunodeficiency Virus]
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie [High Performance Liquid Chromatography]
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením [High Resolution Mass Spectrometry]
IR	infračervené záření [Infrared]
LUMO	nejníže neobsazený molekulový orbital [Lowest Unoccupied Molecular Orbital]
LRMS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením [Low Resolution Mass Spectrometry]
NFSI	<i>N</i> -fluorbenzensulfonimid
NMR	nukleární magnetická rezonance [Nuclear Magnetic Resonance]
NRTI	nukleosidový inhibitor reverzní transkriptasy [Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor]
SOMO	molekulový orbital obsazený jedním elektronem [Single Occupied Molecular Orbital]
TCA	trichloroctová kyselina [Trichloroacetic Acid]
TEA	triethylamin
TLC	tenkovrstevná chromatografie [Thin Layer Chromatography]
TMS-DPP	( <i>S</i> )- $\alpha,\alpha$ -2-pyrolidinmethanol trimethylsilyl ether
UV	ultrafialové záření [Ultraviolet]

# 1. ÚVOD

## 1.1 Asymetrická organokatalýza

V rámci organické syntézy využívá asymetrická katalýza chirálních katalyzátorů k přípravě enantiomerně čistých látek.<sup>1</sup> Nejčastěji je využíváno katalýzy za účasti enzymů<sup>2</sup>, katalýzy kovy<sup>3</sup> a katalýzy pomocí malých organických molekul<sup>4</sup>. V posledních letech zaznamenala velký rozvoj právě asymetrická organokatalýza.<sup>1</sup>

Organokatalýza je obecně obor, který se zabývá chemickými transformacemi katalyzovanými organickými sloučeninami obsahujícími atomy C, H, N, O, P, S. Tyto katalyzátory se většinou používají v substechiometrických množstvích (5-40 molárních %). Mechanismus katalýzy je založen na principu stabilizace meziprojektu vodíkovým můstkem (např. L-prolin) nebo na principu stérického bránění reakčního centra katalyzátorem (např. difenylprolinol), což vede ke vzniku přednostně jednoho enantiomerního produktu.<sup>5</sup>

### 1.1.1 Organokatalyzátory

Organokatalýza nabízí řadu výhod oproti katalýze kovy. Reakce katalyzované organickými molekulami mohou být prováděny za aerobních podmínek a ve vodném prostředí. Dalším pozitivním faktorem je jejich nižší toxicita a v důsledku toho i větší šetrnost k životnímu prostředí, z tohoto důvodu je také organokatalýza nazývána „zelenou chemií“. Toxicita je velice důležitým faktorem především při výrobě léčiv.<sup>5</sup>

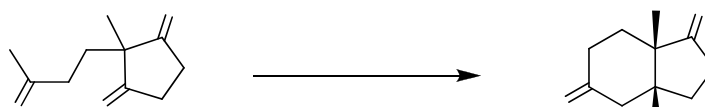
Kinetické vlastnosti organokatalyzátorů jsou vhodné pro řadu asymetrických syntéz. Mají větší substrátový rozsah než enzymy a mohou být použity v prostředí širokého spektra organických rozpouštědel.

Organokatalyzátory mohou být uměle syntetizovány nebo získány z přírodních chirálních molekul, popř. kombinací obou postupů (např. TMS-DPP).<sup>6, 7</sup>



V průběhu minulého století využívali syntetiční chemici malé organické molekuly jako katalyzátory jen velmi zřídka, ačkoli některé z prvních asymetrických katalyzátorů byly čistě organické molekuly. V roce 1912 Bredig informoval o prvním použití organokatalyzátoru pro syntézu kyanohydrinu katalyzovanou alkaloidem.

Milníkem v oblasti asymetrické organokatalýzy se stal začátek 70. let, kdy dvě skupiny vedené Hajosem<sup>8</sup> a Wiechertem<sup>9</sup> publikovaly první vysoce enantioselektivní aldolové reakce s využitím stechiometrického množství jednoduché aminokyseliny L-prolinu (schéma 1). Jednalo se o syntézu chirální bicyklické sloučeniny pomocí enaminové aktivace (kap. 1.1.2.1).



**Schéma 1:** Schéma aldolové reakce dle Hajose<sup>8</sup> a Weichert<sup>9</sup>

Zatímco konci minulého století dominovalo používání kovových katalyzátorů, během posledních několika let došlo ke změně ve vnímání této problematiky, když několik autorů nezávisle na sobě potvrdilo, že relativně jednoduché organické molekuly by mohly být vysoce efektivními katalyzátory a významně ovlivňovat enantioselektivitu reakce.<sup>10</sup>

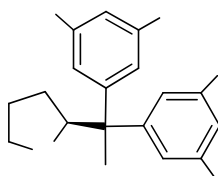
Mezi známými organokatalyzátory určenými pro asymetrické reakce zaujímá hlavní roli L-prolin (**1**) a jeho analogy.<sup>11</sup> Byl úspěšně použit nejen pro reakce aldolové<sup>12</sup>, ale také v Mannichově<sup>13</sup>, Michaelově<sup>14</sup>,  $\alpha$ -aminační<sup>15</sup>,  $\alpha$ -aminoxylační<sup>16</sup> reakci, aj.



**Obr. 1:** Strukturní vzorec L-prolinu (**1**)

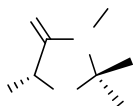
I nepatrná změna ve struktuře katalyzátoru může někdy významně zvýšit jeho katalytickou aktivitu.<sup>17</sup> Ke zlepšení efektivity reakce bylo vytvořeno několik modifikací prolinového katalyzátoru. Jednalo se zejména o substituce karboxylové skupiny L-prolinu (**1**) amidovou nebo tetrazolovou skupinou. Substituované amidy byly použity v aldolových reakcích ke zlepšení enantioselektivity<sup>18</sup>, zatímco tetrazolové deriváty byly využívány pro svou vyšší reaktivitu<sup>19</sup>.

Derivát prolinolu TMS-DPP (**2**) byl poprvé použit Jørgensenem jako účinný katalyzátor pro Michaelovy reakce aldehydů s nitroalkeny.<sup>20</sup> Při této reakci se tvoří enaminový intermediát<sup>6</sup>, jehož mechanismus vzniku je podrobně popsán v kapitole 1.1.2.1. Jednoduché zavedení silyloxy skupiny do struktury L-prolinu zvyšuje jeho katalytickou aktivitu, což vede ke zkrácení reakční doby. Výhodou je také možnost použití menšího množství katalyzátoru bez rizika snížení výsledné hodnoty enantioselektivity reakce.<sup>17</sup>



**Obr. 2:** *Strukturní vzorec TMS-DPP (2)*

Dalším významným katalyzátorem je chirální sloučenina imidazolidinonového typu (**3**), která byla poprvé syntetizována a následně použita MacMillanem. Jedná se o katalyzátor používaný hlavně pro asymetrické Diels-Alderovy reakce.<sup>21</sup>

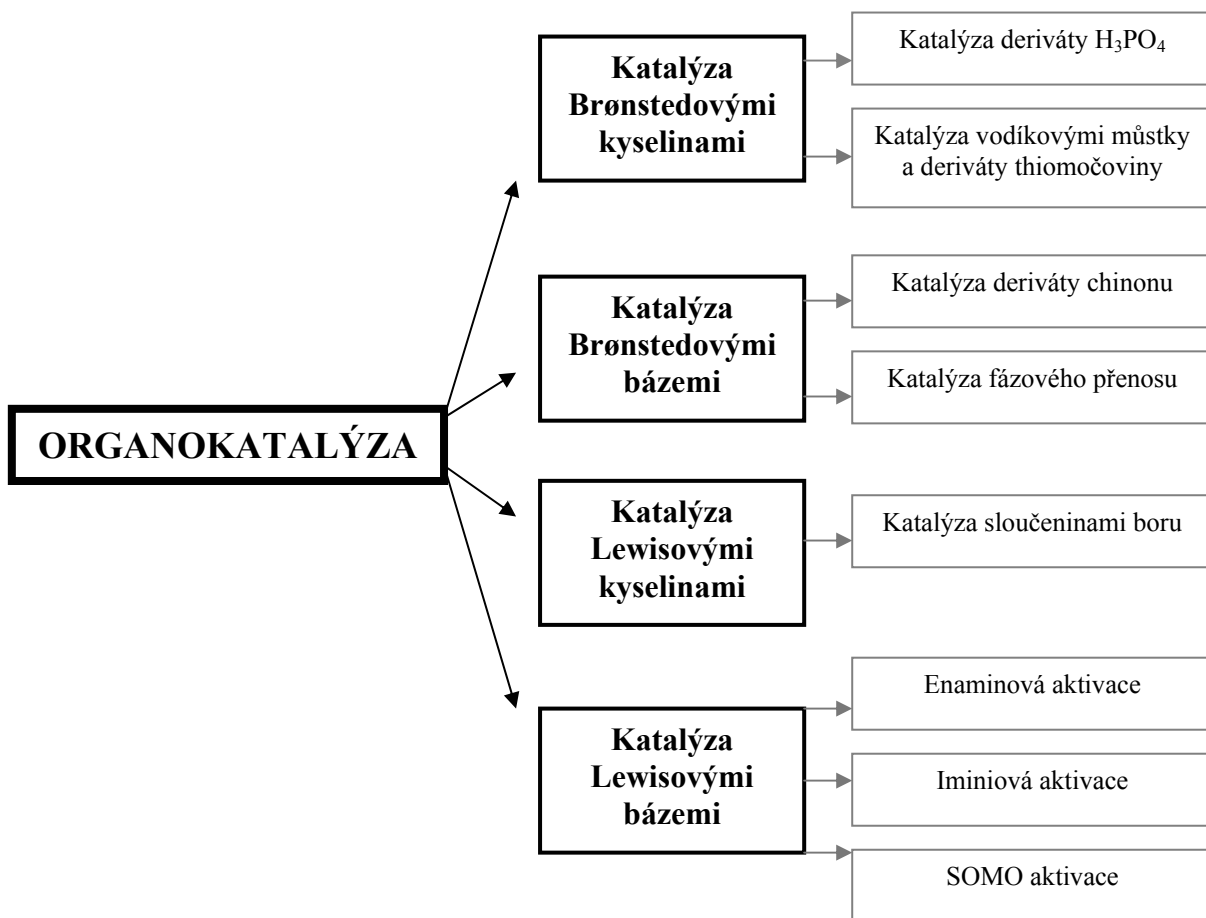


**3**

**Obr. 3:** *Strukturní vzorec MacMillanova katalyzátoru I. generace (3)*

### 1.1.2 Typy organokatalýzy

Organickou katalýzu lze rozdělit podle typu použitého organokatalyzátoru do několika skupin (obr. 4). Nejčastěji používaným typem organokatalýzy je katalýza Lewisovými bázemi, již budou věnovány následující podkapitoly (1.1.2.1 – 1.1.2.3).

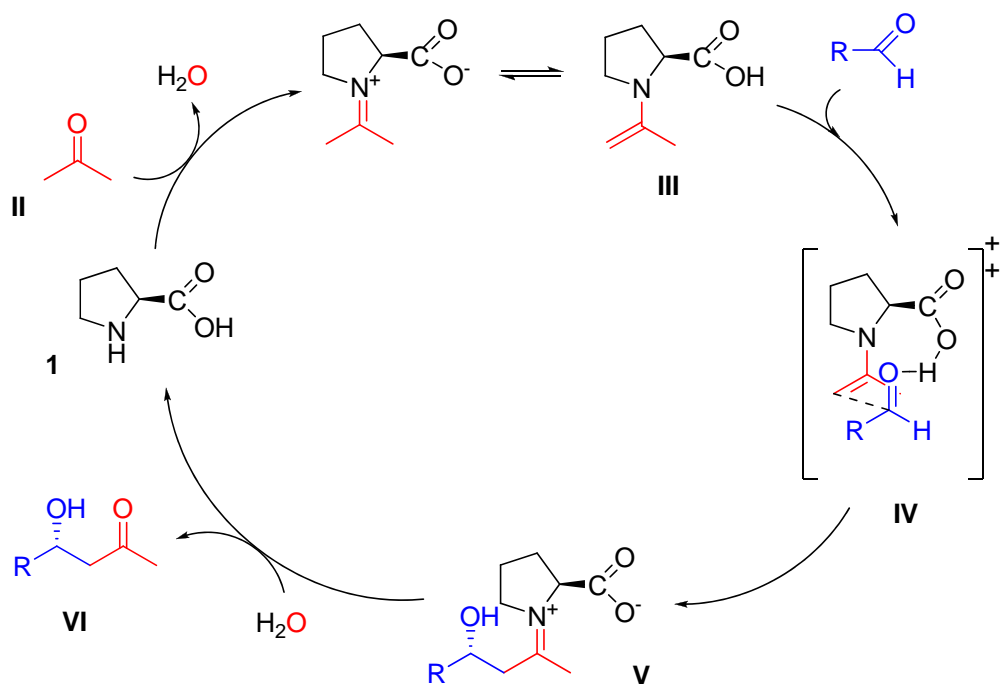


**Obr. 4:** Rozdělení organokatalýzy podle typu organokatalyzátoru

### 1.1.2.1 Enaminová aktivace

Pod pojmem enaminová aktivace rozumíme katalýzu molekuly obsahující karbonylovou funkční skupinu pomocí sekundárního aminu. Existují dva způsoby, jakými může enaminová aktivace probíhat.

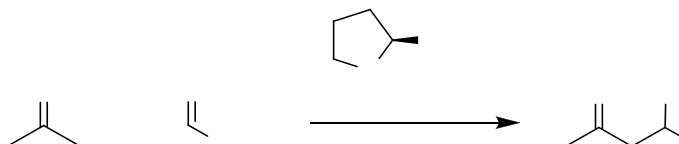
Enaminový intermediát **III**, který vznikl reakcí výchozího  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu či ketonu **II** s katalyzátorem (L-prolin, **1**), řídí pomocí vodíkové interakce **IV** enantioselektivní atak na přístupující elektrofil za tvorby iminiového intermediátu **V**. Iminiový ion **V** se hydrolyticky štěpí za uvolnění katalyzátoru **1** zpět do reakčního cyklu a produktu aldolové kondenzace **VI** (schéma 2).<sup>22</sup>



**Schéma 2:** Předpokládaný mechanismus asymetrické aldolové kondenzace

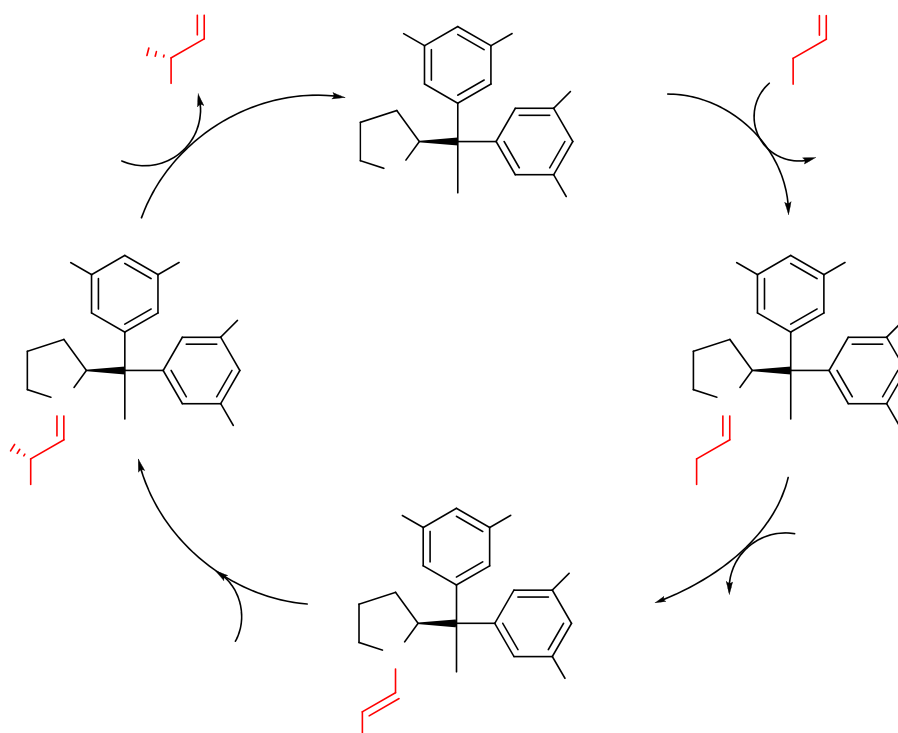
Poprvé se tento typ reakce objevil v roce 1974, kdy Hajos a Parrish<sup>8</sup> uvedli syntézu chirální bicyklické sloučeniny pomocí enaminové aktivace L-prolinem (**1**) ve stechiometrickém množství (schéma 1, str. 9).

Užití enaminové aktivace molekulou L-prolinu (**1**) v substechiometrickém množství uvedli jako první List, Lerner a Barbas<sup>23</sup> (schéma 3) ve své práci o asymetrické aldolové kondenzaci.



**Schéma 3:** Schéma reakce podle Lista, Lerner a Barbase<sup>23</sup>

Druhý možný mechanismus enaminové aktivace je založen na principu stérického bránění katalyzátorem, který zamezí přístupu činidla k substrátu z jedné strany (schéma 4). Díky tomu vzniká přednostně jeden z enantiomerních produktů. Jako příklad lze uvést katalyzátor navržený a následně použitý Jørgensenem (**2**)<sup>24</sup>.

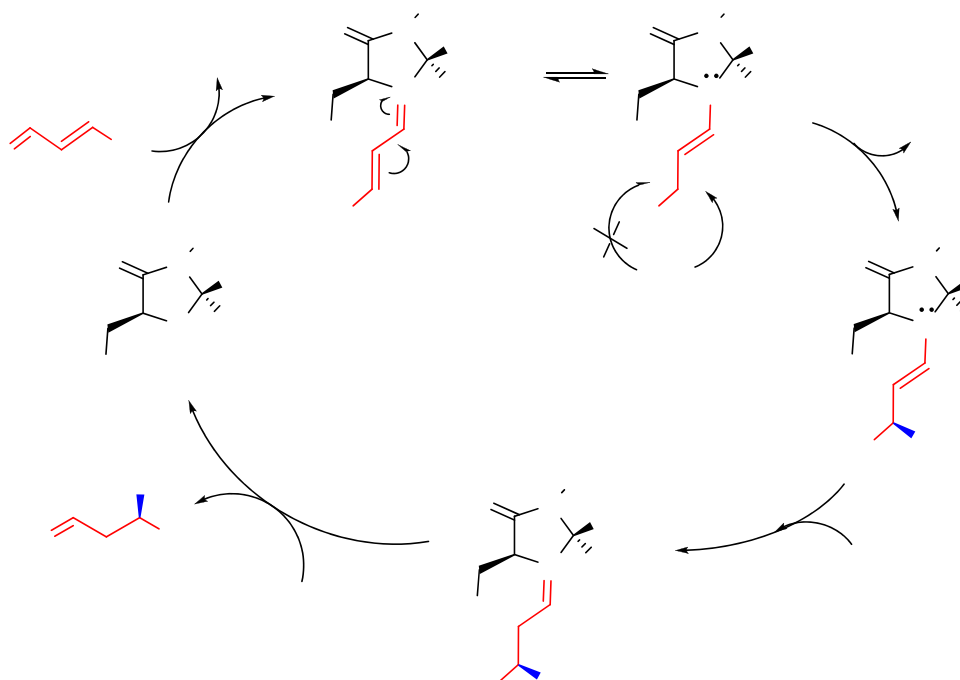


**Schéma 4:** Enaminová katalýza pomocí Jørgensenova katalyzátoru  
(E=elektrofil)

### 1.1.2.2 Iminiová aktivace

Mechanismus iminiové katalýzy je založen na podobném principu jako katalýza enaminová (schéma 5). Při interakci katalyzátoru se substrátem se i zde uplatňují dva způsoby stabilizace intermediátu a to stabilizace pomocí vodíkového můstku či pomocí stérického bránění reakčního centra katalyzátorem vůči přistupujícímu činidlu. Je tak umožněn atak pouze z jedné preferované strany. Oba způsoby vedou přednostně ke vzniku jednoho enantiomeru.

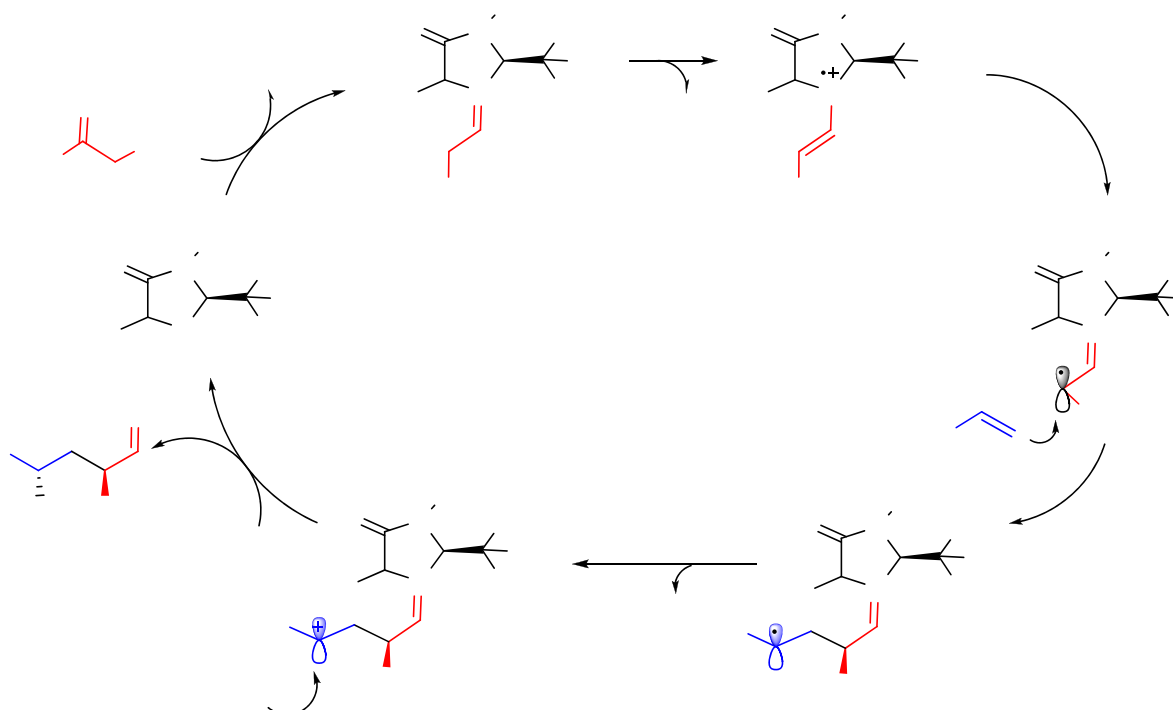
V iminiové katalýze reagují jako výchozí látky  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy **II** s katalyzátorem **I** za vzniku iminiového iontu **VII**. Energetická hladina nejnižšího neobsazeného molekulového orbitalu (LUMO) je snížena tak, že iminiový ion **VII** může reagovat pericyklickou reakcí či konjugací adicí s vhodným nukleofilem za vzniku enaminového intermediátu **IX**.<sup>22</sup> Intermediát se následně hydrolyticky štěpí za uvolnění katalyzátoru **I** zpět do reakčního cyklu a vzniku produktu aldolové kondenzace **X**.



**Schéma 5:** Iminiová aktivace (Nu=nukleofil)

### 1.1.2.3 SOMO aktivace

V roce 2008 MacMillanova skupina uvedla zcela nový typ organické katalýzy, tzv. SOMO (Single Occupied Molecular Orbital) aktivaci (schéma 6). Při této katalýze opět hraje důležitou roli stérické bránění katalyzátorem, ale co činí tuto metodu unikátní, je tvorba radikálů v reakční směsi pomocí dusičnanu amono-cerického (CAN). Jedná se o zcela nový typ katalýzy a zdaleka nejsou prozkoumány všechny její možnosti.<sup>25</sup>



**Schéma 6:** SOMO katalýza (Nu=nukleofil)

Využití asymetrické syntézy pomocí sekundárních aminů se stalo základem moderní organické chemie. Pomocí tohoto typu katalýzy lze připravit řadu nových vazeb v  $\alpha$  poloze u aldehydů a ketonů, jako jsou vazby C-C, C-N, C-X (X=halogen), C-S, C-O. Díky širokým možnostem organické katalýzy se vývoj nových katalyzátorů stal středem zájmu mnohých syntetických pracovišť. Ne všechny katalyzátory jsou však použitelné univerzálně, což může vést ke zdlouhavému hledání nejlepšího katalyzátoru pro navržený typ reakce.<sup>24</sup>

## 1.2 Fluorová chemie a její využití

Fluor zaujímá v periodické soustavě prvků zvláštní pozici; ze všech prvků má nejvyšší hodnotu elektronegativity (3.98) a je tedy mimořádně reaktivní.<sup>26</sup> Naopak organické sloučeniny obsahující atom fluoru se vyznačují vysokou stabilitou.<sup>27</sup>

Stereoselektivní včlenění fluoru (nebo stavebních jednotek obsahujících fluor) do organických molekul a polymerů může dramaticky změnit jejich fyzikální, chemické a biologické vlastnosti. Příčinou je hlavně vysoká polarizace vazby C-F, která má obvykle velký vliv na interakci se sousedními vazbami nebo s volnými elektronovými páry sousedních atomů.<sup>28</sup> Vazba C-F je velmi silná (cca  $460 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) a alifatické fluorované sloučeniny jsou nukleofily napadány pouze obtížně.<sup>26</sup>

Mnoho organických syntetických sloučenin obsahující atom fluoru našlo díky svým unikátním vlastnostem široké uplatnění jak v přírodních, tak i v technických a souvisejících vědách. V medicíně je fluorace v současné době užívána především ke zvýšení metabolické stability léčiv a jejich biodostupnosti a ke zlepšení vzájemných interakcí proteinu a léčiva.<sup>29,30</sup>

Zatímco přírodní sloučeniny obsahují fluor jen zřídka, synteticky připravené fluorované látky nacházejí využití v řadě odvětví (zejména agrochemický, farmaceutický, spotřební a textilní průmysl). Jedná se především o látky opticky aktivní. Využívají se pro výrobu tekutých krystalů, antivirotik a antibiotik, dále jako inhibitory enzymů, jako látky vykazující protinádorovou aktivitu<sup>3</sup> nebo jako potenciální léčivo proti Alzheimerově chorobě.<sup>31</sup>

Mezi komerčně dostupnými farmaceutiky obsahuje fluor odhadem až 20% léčiv. Fluorovaná léčiva na bázi přírodních látek jsou rozšířena v celé řadě terapeutických tříd.<sup>30</sup> Následující podkapitoly budou věnovány nejvýznamnějším fluorovaným léčivům a jejich využití.



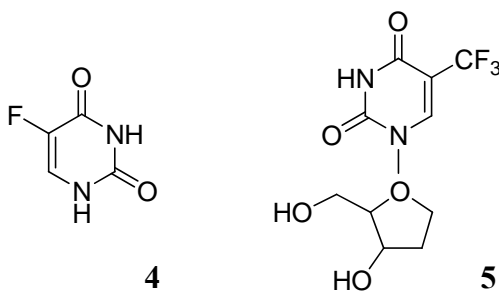
### 1.2.1 Nukleosidy

Fluorací nukleosidů jako základních stavebních jednotek nukleových kyselin byla objevena řada důležitých léčiv.<sup>32</sup> Vazba s vysoce elektronegativním fluorem může značně vylepšit farmakologické vlastnosti molekuly, konkrétně chrání glykosidovou vazbu před hydrolytickým štěpením a tím zlepšuje stabilitu léčiva.

Fluorované analogy nukleosidů jsou zkoumány jako potenciální léky na různé typy nádorových onemocnění a virových infekcí. Mohou být začleněny do nově syntetizovaného řetězce DNA a způsobovat tak jeho terminaci. Některé z těchto léčiv mohou také inhibovat klíčové enzymy zapojené do syntézy nukleotidů.

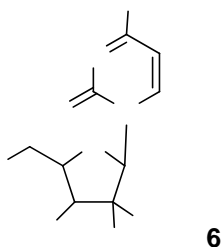
Mezi nejvýznamnější fluorované nukleosidy využívané jako léčiva patří *fluoruracil*, *trifluridin*, *gemcitabin*, *fludarabin*, *klofarabin*, *emtricitabin* a další.

**5-Fluoruracil (4)** je jedním z nejznámějších fluorovaných léčiv používaných pro léčbu nádorových onemocnění (rakovina kůže, prsu, trávicího traktu, aj.) (Adrucil®). Působí mechanismem inhibice thymidylát synthasy, která zprostředkovává syntézu thymidinu potřebného pro syntézu DNA. Stejným mechanismem působí **trifluridin (5)**, který je používán jako antivirotikum pro léčbu herpetických infekcí oka (Viroptic®).



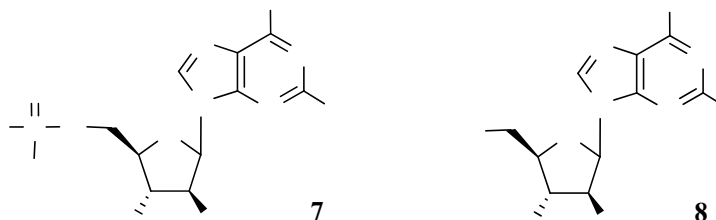
**Obr. 5:** Strukturní vzorec 5-fluoruracilu (4) a trifluridinu (5)

**Gemcitabin (6)** – inhibuje enzym ribonukleotid-difosfát reduktasu a interaguje také s dalšími enzymy podílejících se na biosyntéze DNA. Používá se k léčbě některých typů rakoviny – např. rakoviny plic či slinivky břišní (Gemzar®).



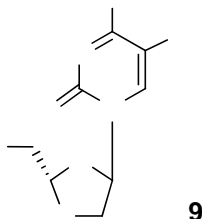
**Obr. 6:** Strukturní vzorec gemcitabinu (6)

**Fludarabin (7)** inhibuje biosyntézu DNA prostřednictvím inhibice DNA polymerasy. Klinicky je využíván pro léčbu leukémie (Fludara®), stejně jako strukturně podobný **klofarabin (8)** (Evoltra®). Substituce fluorem na 2'-poloze zvyšuje hydrolytickou stabilitu léčiv.



**Obr. 7:** Strukturní vzorce fludarabinu (7) a klofarabinu (8)

**Emtricitabin (9)** se řadí do skupiny NRTI (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor), působí tedy mechanismem inhibice reverzní transkriptasy. NRTI se využívají převážně jako antivirotika (léčba HIV a hepatitidy typu B).<sup>30</sup>



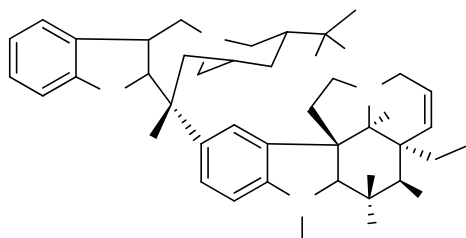
**Obr. 8:** Strukturní vzorec emtricitabinu (9)

### 1.2.2 Alkaloidy

Rostlinné alkaloidy izolované z rostliny *Vinca rosea* tvoří důležitou skupinu látek využívaných pro kombinovanou chemoterapii různých typů nádorových onemocnění (např. rakovina plic, rakovina prsu, leukémie aj.).

Nejvýznamnějšími zástupci této skupiny jsou **vinblastin** a jeho syntetický analog **vinorelbin**.<sup>33</sup> Váží se na tubulin a tím inhibují jeho polymeraci do mikrotubulů. Jelikož mikrotubuly tvoří dělicí vřeténko a jiné důležité buněčné struktury, dochází tím k inhibici mitotické fáze buněčného cyklu a následné apoptóze buňky. Proto se *Vinca* alkaloidy nazývají také jako “mitotické jedy”.<sup>30, 33</sup>

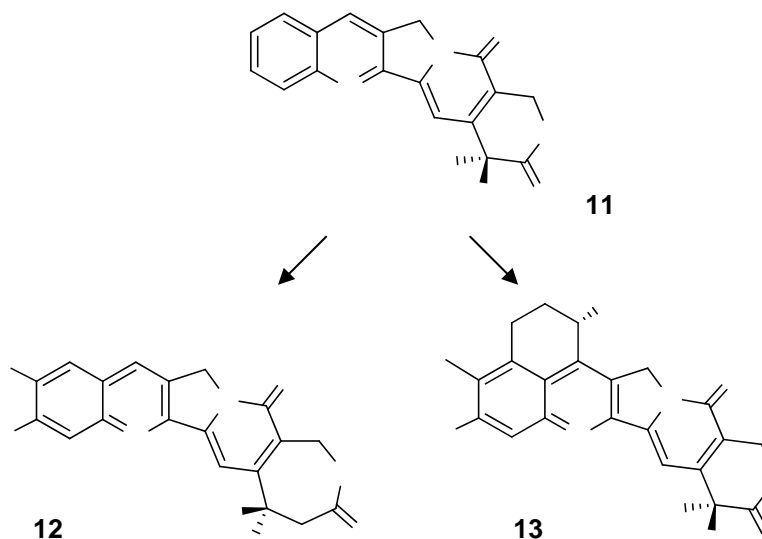
Za účelem zvýšení efektivity a stability těchto léčiv byly syntetizovány fluorované deriváty – např. **vinflunin** (**10**), který se využívá převážně při léčbě metastázujícího karcinomu močového ústrojí (Javlor®).



**10**

**Obr. 9:** Strukturní fluorovaného derivátu vinfluninu (**10**)

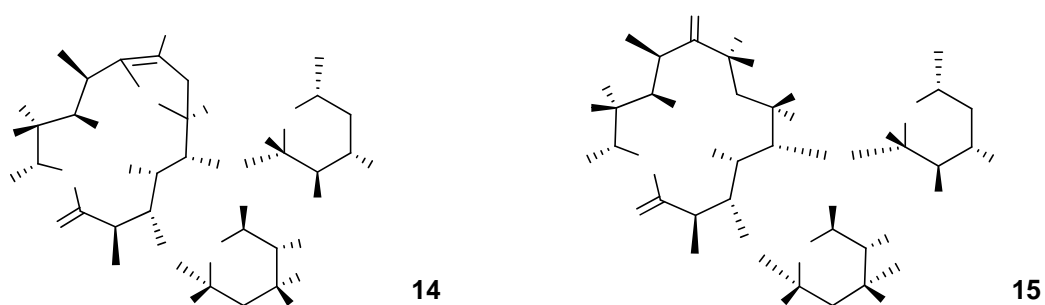
Dalším významným alkaloidem je **kamptotecin** (**11**), který inhibuje DNA topoisomerasu I. Topoisomerasy jsou obecně enzymy důležité pro replikaci DNA. Působením kamptotecinu dochází k zablokování rozplétání vlákna DNA. Řada fluorovaných derivátů kamptotecinu se využívá pro vylepšení farmaceutických vlastností některých protinádorových léčiv, jako příklad jsou uvedeny dva významné deriváty **exatekan** (**12**) a **diflomotekan** (**13**).<sup>30</sup>



**Obr. 10:** Strukturní vzorce kamptotecinu (**11**) a jeho dvou fluorovaných derivátů exatekanu (**12**) a diflomotekanu (**13**)

### 1.2.3 Makrolidy

Makrolidy představují jednu z nejstarších skupin antibiotik, která se však stále rozvíjí a má z hlediska dlouhodobé perspektivy nemalý význam. Makrolidová antibiotika mají středně široké antibakteriální spektrum účinku a působí primárně bakteriostaticky (inhibice proteosyntézy). U nás nejčastěji používaným makrolidovým antibiotikem je **erythromycin (14)**.<sup>34</sup> Za účelem zajištění lepší biodostupnosti a stability v kyselém prostředí byl studován fluorovaný analog tohoto antibiotika **flurithromycin (15)**.<sup>30</sup>

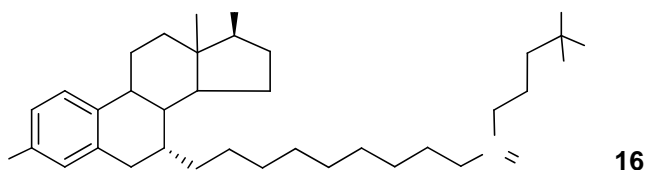


**Obr. 11:** Erythromycin (14) a jeho fluorovaný analog flurithromycin (15)

### 1.2.4 Steroidy

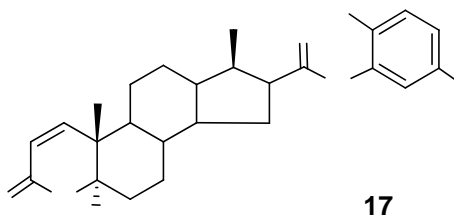
Steroidy jsou fyziologicky a farmakologicky významné látky (vitaminy D, žlučové kyseliny, pohlavní hormony, hormony kůry nadledvinek aj.). V nedávné době byl v oblasti medicíny znovu obnoven zájem o steroidní léčiva a to konkrétně o selektivní ligandy pro steroidní hormonální receptory k léčbě řady hormonálních poruch. Fluorokortikoidy stále procházejí intenzivním klinickým výzkumem.

**Fulvestrant (16)** patří mezi steroidní léčiva hojně využívaná ke komplexní léčbě karcinomu prsu (Faslodex®). Jeho unikátní vlastností je, že působí jako antagonist estrogenních receptorů aniž by měl zároveň agonistické účinky (např. nesteroidní antiestrogen *tamoxifen* se v některých tkáních může chovat také jako estrogen). Fulvestrant se kompetitivně váže na estrogenní receptory v buňce a tím blokuje účinek estrogenních hormonů.



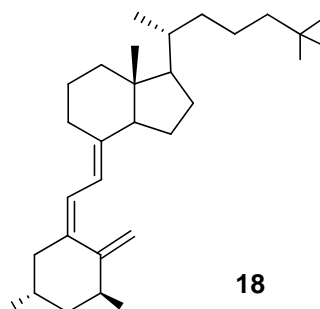
**Obr. 12:** Strukturní vzorek fulvestrantu (16)

**Dutasterid (17)** inhibuje enzymy 5 $\alpha$ -reduktasy typu 1 a 2, které jsou zodpovědné za přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron v prostatě. Je předepisován jako lék na benigní hyperplazii prostaty a také může výrazně snižovat riziko rakoviny prostaty (Avodart®).



**Obr. 13:** Strukturní vzorek dutasteridu (17)

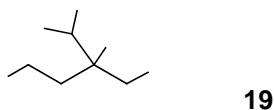
Významnou skupinou v oblasti steroidních léčiv jsou fluorované metabolity vitamínu D<sub>3</sub>. Nejvíce biologicky aktivní metabolit vitamínu D<sub>3</sub> **kalcitriol** hraje důležitou roli v regulaci metabolismu vápníku a fosforu, ale je spojen také s rozmnožováním buněk. Zavedení atomu fluoru do molekuly kalcitriolu působí snížení afinity ke kalcitriolovému receptoru a zvýšení kalcémie. Příkladem takového fluorovaného metabolitu vitamínu D<sub>3</sub> je **falekalcitriol (18)**. Inhibuje růstový faktor související s benigní hyperplasií prostaty a je používán také pro léčbu chorob kostí (Fulstan®).<sup>30</sup>



**Obr. 14:** Strukturní vzorek falekalcitriolu (18)

### 1.2.5 Aminokyseliny

Fluorované aminokyseliny našly široké možnosti využití v enzymologii a při studiích proteinové struktury. Významným příkladem je **eflornitin (19)**. Vystupuje jako inhibitor ornitindekarboxylasy, která je klíčovým enzymem polyaminové biosyntézy z ornitinu. Eflornitin byl prvním klinicky vyvíjeným lékem pro léčbu rakoviny (Vaniga®).<sup>30</sup>

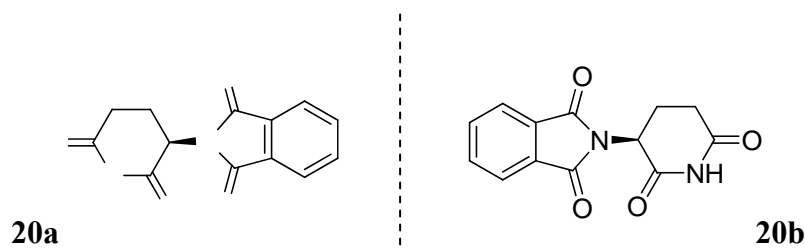


**Obr. 15:** Strukturní vzorek eflornitinu (19)

### 1.3 Význam opticky aktivních látek

Enantioselektivní produkce sloučenin je vzhledem k rozmanitým možnostem využití jedním z hlavních témat současného výzkumu.<sup>10</sup> Organická a farmaceutická chemie dosáhla během posledních desetiletí enormního pokroku v hledání postupů asymetrické syntézy, kterými by jako hlavní produkt vznikal požadovaný enantiomer, přičemž tvorba druhého by byla co nejvíce potlačena.<sup>35</sup>

V případě opticky aktivních léků je často pouze jeden ze dvou enantiomerů farmaceuticky využitelný, zatímco druhá forma může být neaktivní nebo dokonce toxická. Bylo zjištěno, že opticky aktivní enantiomery mohou racemizovat a ty mohou vést k různým vedlejším účinkům a onemocněním. Tragickým příkladem je farmaceutikum thalidomid (Contergan®, obr. 16), které bylo předepisováno těhotným ženám k potlačení ranních nevolností. Účinná forma *R*-thalidomid (**20a**) racemizovala na *S*-thalidomid (**20b**) a ten způsoboval malformaci embrya v rané fázi vývoje.



**Obr. 16:** *R*-thalidomid (**20a**) a *S*-thalidomid (**20b**)

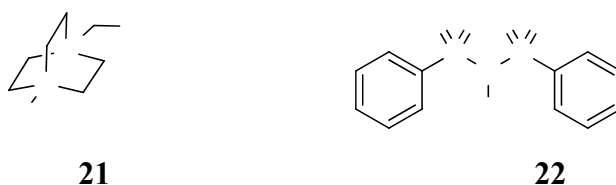
Jak už bylo řečeno jeden ze dvou enantiomerů může být neaktivní či dokonce toxický, zatímco jeho antipod může být terapeuticky využitelný. Toto je velmi důležitá informace pro klinický výzkum. Znalost racemizace opticky aktivních látek je nutná také pro zajištění správného dávkování léčiva.<sup>36</sup>



## 1.4 Syntéza opticky aktivních fluorovaných látek

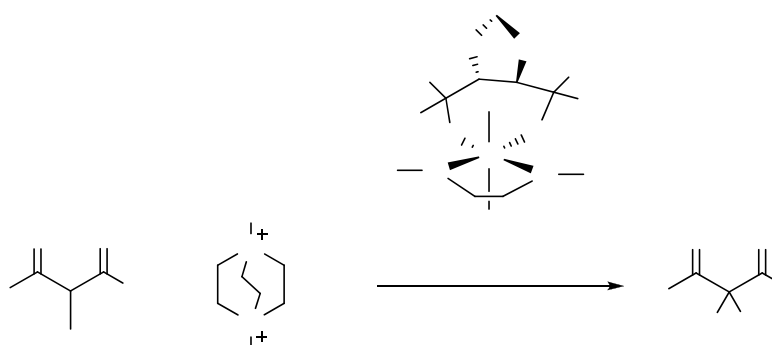
Během posledních třiceti let byla díky rozsáhlému výzkumu nalezena řada nových syntetických fluoračních postupů.<sup>28</sup> Bylo zjištěno, že specifického včlenění fluoru do molekul může být dosaženo nukleofilní i elektrofilní fluorací. Nukleofilní fluoralkylace se stala jednou z nejdůležitějších a nejrychleji se rozvíjejících odvětví chemie fluoru, popisuje přenos fluorovaného karbaniontu na elektrofilní částici.<sup>37</sup>

Objevy stabilních zdrojů elektrofilního fluoru jako je např. selektfluor<sup>38</sup> (**21**) a NFSI<sup>39</sup> (**22**) měly velký dopad na fluorovou chemii.<sup>40</sup> V kombinaci s řadou komplexů kovů rozšířily oblast asymetrické syntézy sloučenin obsahujících C-F vazbu<sup>11</sup> a usnadnily tak první katalytické asymetrické fluorační reakce.<sup>41</sup>



**Obr. 17:** Zdroje elektrofilního fluoru

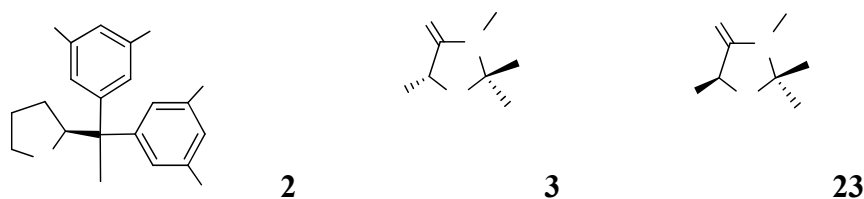
V roce 2000 Hintermann a Togni uveřejnili první příklad enantioselektivní  $\alpha$ -fluorace za použití katalýzy Ti/taddol komplexu (taddol = tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol) a selektfluoru (**21**).<sup>42</sup>



**Schéma 7:** Reakční schéma enantioselektivní  $\alpha$ -fluorace katalyzovaná Ti/taddol komplexem

Nezávislé práce Caharda a Shibaty identifikovaly cinchonidinové alkaloidy a jejich deriváty jako účinné činidlo pro enantiosektivní fluoraci se selektfluorem (**21**).<sup>43, 44</sup> V březnu roku 2005 Enders a Hüttl publikovali první příklad čisté organokatalytické fluorace. V této studii využili L-prolin (**1**) a jeho deriváty pro katalýzu  $\alpha$ -fluorace aldehydů a ketonů selektfluorem (**21**). Bohužel rozmezí hodnot enantioselektivit se pohybovalo pouze v rozmezí 0-36% ee.<sup>45</sup>

V oblasti organokatalýzy bylo během několika posledních let věnováno mnoho úsilí enantiosektivní syntéze sloučenin obsahujících fluor s využitím aldehydů jako výchozích látek. Této tématice se téměř současně věnovaly tři výzkumné skupiny pod vedením Jørgensena<sup>46</sup>, MacMillana<sup>47</sup> a Barbase<sup>27</sup>. Popsaly vysoce enantiosektivní variantu organokatalytické  $\alpha$ -fluorace aldehydů katalyzované různými sekundárními aminy (obr. 18) s vysokými výtěžky (40-96%) a enantioselektivitami (86-96%). Zatímco Barbas a MacMillan použili jako katalyzátory imidazolinové deriváty (**3**, **23**), Jørgensen označil za účinný katalyzátor pro tuto přeměnu TMS-DPP (**2**).<sup>48</sup>



**Obr. 18:** Strukturní vzorce katalyzátorů podle Jørgensena<sup>46</sup> (**2**), MacMillana<sup>47</sup> (**3**) a Barbase<sup>27</sup> (**23**)

Tyto tři skupiny popsaly úspěšné použití NFSI (**22**) jako zdroje fluoru, přičemž Barbas a jeho spolupracovníci zdůraznili, že při fluoraci 2-fenylpropionaldehydu NFSI (**22**) je sice stejnou měrou reaktivní jako selektfluor (**21**), avšak poskytuje významně vyšší hodnoty enantioselektivity. Úspěch reakce s NFSI může být částečně přisuzován značně vyšší reaktivitě aldehydů za přítomnosti enaminového katalyzátoru.<sup>49</sup>

Ačkoli všechny tyto studie doporučovaly použití NFSI (**22**), v závěrech týkajících se popisu optimálních reakčních podmínek se jednotlivé práce značně rozcházeły.<sup>50</sup> Jørgensenova skupina objevila pro enaminovou a iminiovou katalýzu celou řadu organokatalyzátorů založených na bázi L-prolinu (**1**), přičemž samotný L-prolin je sice aktivním katalyzátorem, ale poskytuje jen produkty s nízkými hodnotami ee.<sup>51</sup> Naopak Barbasova skupina se nakonec zaměřila na použití imidazolinových derivátů jako katalyzátoru. V této studii byly také prokázány přednosti DMF jako optimálního rozpouštědla, protože výborně inhiboval tvorbu  $\alpha,\alpha$ -difluorovaných produktů.<sup>27</sup>

## 2. CÍLE PRÁCE

Obečným cílem této diplomové práce bylo studium využití organokatalytického konceptu na přípravu enantiomerně čistých, popř. vysoce obohacených, fluorovaných organických sloučenin ze snadno dostupných výchozích látek. S ohledem k poznatkům známých z literatury a zkušenostem pracoviště byla pozornost věnována především využití  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů a ketonů za aminové katalýzy komerčními sekundárními aminy. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

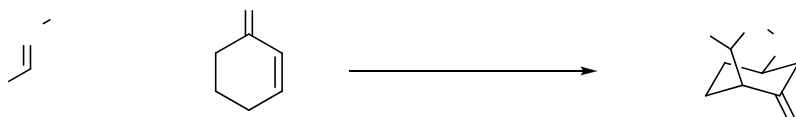
1. Příprava nekomerčně dostupných  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů, popř. ketonů
2. Nalezení organokatalytické reakce vedoucí k syntéze enantiomerně čistých fluorovaných sloučenin
3. Optimalizace podmínek nalezené organokatalytické reakce (rozpouštědlo, teplota, katalyzátor)
4. Ověření substrátové verzatility nalezené organokatalytické reakce.

### 3. VÝSLEDKY A DISKUZE

#### Projekt č. 1 - Pokus o cyklizační reakci

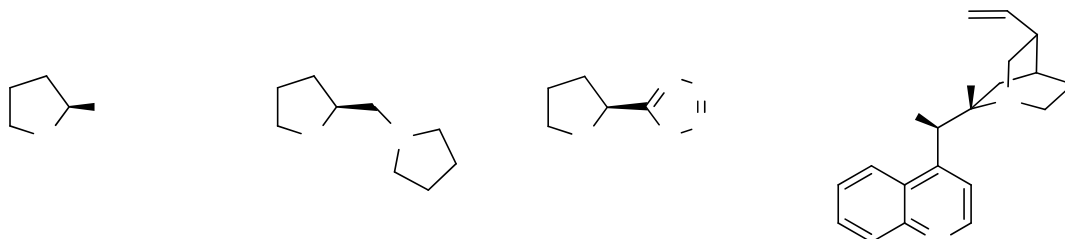
V prvním projektu jsme se zabývali studiem cyklizační reakce (schéma 8) za předpokladu využití enaminové a iminiové aktivace. Po nalezení vhodných reakčních podmínek u modelové reakce bylo naším záměrem použít získaný produkt (**26**) jako výchozí sloučeninu pro reakce s fluorovanými  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy.

Pro modelovou reakci byly jako výchozí látky použity hydrazon (**24**) a cyklohex-2-enon (**25**). Reakce byla prováděna za laboratorní teploty.



*Schéma 8: Schéma cyklizační reakce hydrazonu (**24**) a cyklohex-2-enonu (**25**)*

Pro katalýzu reakce byly vyzkoušeny různé komerčně dostupné katalyzátory (obr. 19) a to sekundární aminy (**1**, **27**, **28**) a bifunkční katalyzátor cinchonidin (**29**). Kromě katalyzátorů byl sledován vliv rozpouštědla a báze na průběh modelové reakce.



*Obr. 19: Strukturní vzorce použitých katalyzátorů*

Shrnutí výsledků této reakce v různých podmínkách je uvedeno v tabulce 1.

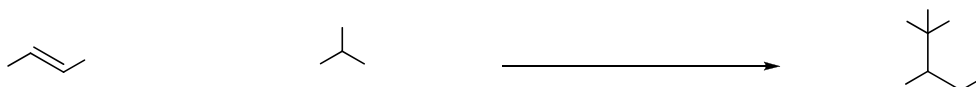
rozpouštědlo	katalyzátor	báze	reakční doba (hod)	konverze na produkt <b>3</b> (%)
CHCl <sub>3</sub>	1	-	12	0
CHCl <sub>3</sub>	27	-	12	0
CHCl <sub>3</sub>	28	-	12	0
CHCl <sub>3</sub>	29	-	12	0
DMF	1	-	12	0
DMF	29	-	12	0
DMF	1	NaOAc	12	0
DMF	1	NaHCO <sub>3</sub>	12	0
DMF	1	TEA	12	0
MeOH	1	-	12	0
MeOH	27	-	12	0
MeOH	29	-	12	0
CH <sub>3</sub> CN	27	-	12	0
toluen	27	-	12	0

**Tab. 1:** Přehled provedených reakcí

Jelikož se nepodařilo nalézt podmínky pro modelovou reakci, zaměřili jsme se na následující projekt.

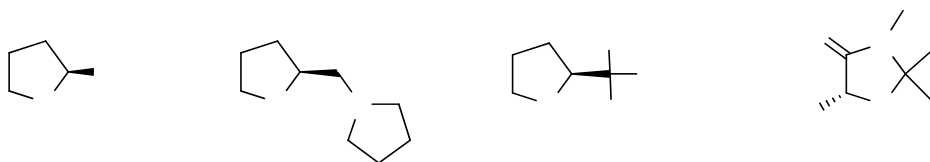
## Projekt č. 2 - Nukleofilní adice diethyl-fluormalonátů na $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy

V tomto projektu jsme se zaměřili na zavedení atomu fluoru do organických molekul pomocí nukleofilní adice fluorovaných diethyl-malonátů (**31**) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (**30**) (schéma 9). Všechny reakce byly prováděny za laboratorní teploty.



**Schéma 9:** Obecné schéma nukleofilní adice fluorovaných diethyl-malonátů (**31**) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (**30**)

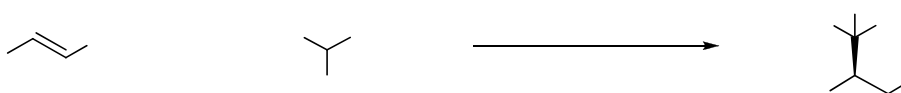
Pro modelovou reakci byly zvoleny za výchozí látky aldehyd kyseliny skořicové (**30b**) a diethyl-2-fluormalonát (**31a**). Při hledání vhodného katalyzátoru byly používány různé komerčně dostupné sekundární aminy **1**, **2**, **3**, **27** (obr. 20). Reakce však neprobíhala bez přídavku stechiometrického množství báze (1 ekv., 0.25 mmol). Detailnější optimalizace reakčních podmínek poukázala na fakt, že role báze je zásadní. Pouze po přidání NaOAc bylo dosaženo 100% konverze reakce, zatímco ostatní použité báze jako KOAc, Et<sub>3</sub>N nebo NaHCO<sub>3</sub> poskytovaly nižší hodnoty konverze a/nebo enantioselektivity.



**Obr. 20:** Strukturní vzorce použitých katalyzátorů



V tabulce 2 je přehledně uvedeno, jaký vliv měly jednotlivé katalyzátory na konverzi a enantioselektivitu reakce. Jednoduchý L-prolin (**1**) reakci katalyzoval, avšak výsledná hodnota enantioselektivity byla velmi nízká (vstup 1). Diaminový katalyzátor (**27**) poskytoval o něco lepší hodnotu enantioselektivity (32% ee), zatímco dosažená konverze byla oproti L-prolinu (**1**) nižší (vstup 2). Při použití MacMillanova katalyzátoru první generace (**3**) byla výsledná konverze nižší než 5% (vstup 4). Jako nejvhodnější katalyzátor se ukázal TMS-DPP (**2**). Plné konverze bylo dosaženo po 3 dnech a reakce poskytovala konjugovaný adiční produkt s vysokou hodnotou enantioselektivity (92%) (vstup 3).

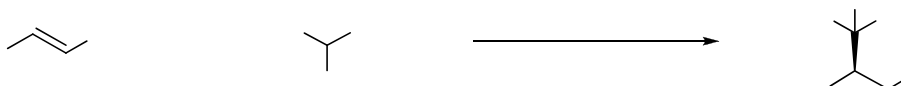


vstup	katalyzátor	reakční doba (den)	konverze (%)	ee (%)
1	<b>1</b>	7	64	15
2	<b>27</b>	7	53	32
3	<b>2</b>	3	100	92
4	<b>3</b>	7	< 5	nedetekováno

**Tab. 2:** Vliv katalyzátoru na konverzi a enantioselektivitu reakce



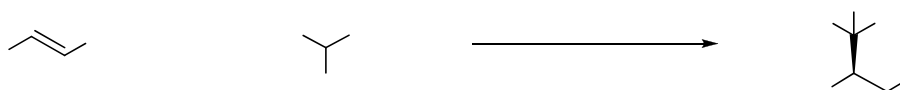
Dále byla prováděna optimalizace rozpouštědel (tab. 3) na zvolené modelové reakci – tzn. adice diethyl-2-fluormalonátu (**31a**) na aldehyd kyseliny skořicové (**30b**). Nejefektivněji probíhala v prostředí dichlormethanu, plné konverze bylo dosaženo již po 24 hod a s výslednou 96% enantioselektivitou (vstup 2). Jako druhé nejvhodnější rozpouštědlo pro danou reakci byl vyhodnocen chloroform (vstup 1). V porovnání s dichlormethanem bylo však plné konverze dosaženo za delší reakční dobu a s o něco horší výslednou hodnotou enantioselektivity (92%). Velmi dobré výsledky poskytovaly také rozpouštědla jako acetonitril (vstup 4) nebo methanol (vstup 5), zatímco použití dimethylformamidu (vstup 3) nebo toluenu (vstup 6) vedlo ke značnému snížení konverze.

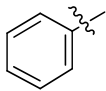
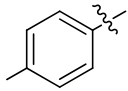
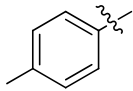
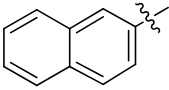


vstup	rozpouštědlo	reakční doba (den)	konverze (%)	ee (%)
1	CHCl <sub>3</sub>	3	100	92
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	100	96
3	DMF	7	26	90
4	ACN	7	71	90
5	MeOH	7	58	88
6	toluen	2	31	nedetekováno

**Tab. 3:** Vliv rozpouštědla na konverzi a enantioselektivitu reakce

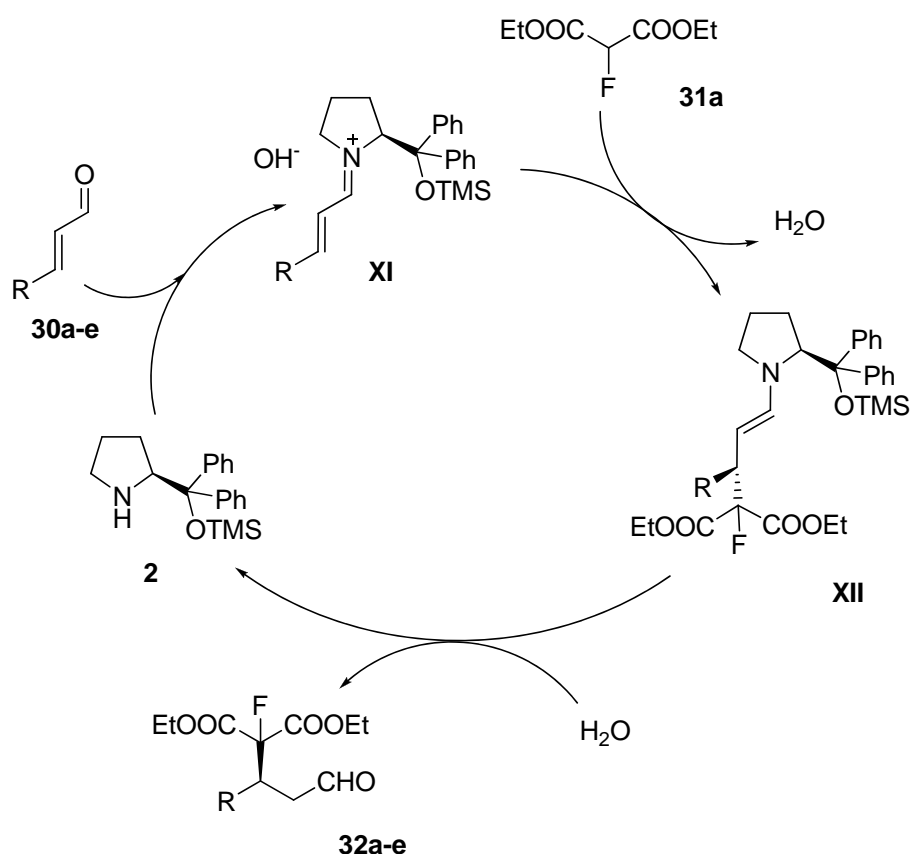
Po nalezení nejvhodnějších reakčních podmínek pro enantioselektivní adici diethyl-2-fluormalonátu (**31a**) na aldehyd kyseliny skořicové (**30b**) jsme se zaměřili na studium verzatility reakce diethyl-2-fluormalonátu (**31a**) s různými  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy (**30**) (tab. 4). Ukázalo se, že reakce neprobíhala při použití alifatického  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu (**30a**) (vstup 1). Naopak reakce s aromatickými  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy (**30b-d**) poskytovala bez ohledu na substituovanou funkční skupinu (vstupy 2-4) dobré výtěžky (66-73%) a vysoké hodnoty enantioselektivity (94-96%). Pouze při použití stéricky objemnějšího  $\beta$ -naftylového derivátu **30e** výtěžek reakce významně poklesl (vstup 5), přičemž enantioselektivita zůstala zachována.



vstup	aldehyd	R	reakční doba (den)	výtěžek (%)	ee (%)
1	<b>32a</b>	Et	4	-	-
2	<b>32b</b>		1	66	96
3	<b>32c</b>		3	69	94
4	<b>32d</b>		3	73	94
5	<b>32e</b>		4	39	94

**Tab. 4:** Vliv substituentu na výtěžek a enantioselektivitu reakce

Ze znalosti průběhu iminiové (kap. 1.1.2.2) a enaminové aktivace (kap. 1.1.2.1) byl navržen mechanismus diethyl-2-fluormalonátové adiční reakce (schéma 10). Reakcí výchozího  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu (**30a-e**) se sekundárním aminem TMS-DPP (**2**) vzniká iminiový ion (**XI**), který reaguje s nukleofilním diethyl-2-fluormalonátem (**31a**) za odštěpení molekuly vody. Vzniká enaminový intermediát (**XII**), který se dále hydrolyticky štěpí za vzniku produktu reakce (**32a-e**) a uvolnění katalyzátoru (**2**) zpět do reakčního cyklu.



**Schéma 10:** Navržený reakční mechanismus pro nukleofilní adici diethyl-2-fluormalonátu (**31a**) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (**30a-e**)

Absolutní konfigurace aduktů byla zjištěna chemickou korelací, ta ale nebyla předmětem této diplomové práce. Podrobnosti nejen o určení absolutní konfigurace jsou k dispozici v publikaci:

Companyó, X., Hejnová, M., Kamlar, M., Veselý, J., Moyano, A., Rios, R.: Highly enantioselective fluoromalonate addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5021-5024.

## 4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 Metody

NMR spektroskopie byla využita jako metoda vhodná k ověření přítomnosti a čistoty vznikajícího produktu. Integrací plochy pod signály bylo možné určit konverzi probíhající reakce. NMR spektra byla měřena na přístrojích Varian VNMRs 300 ( $^1\text{H}$  při 299.9 MHz,  $^{13}\text{C}$  při 75.0 MHz), Varian<sup>UNITY</sup> INOVA 400 ( $^1\text{H}$  při 399.9 MHz,  $^{13}\text{C}$  při 100.6 MHz,  $^{19}\text{F}$  při 376.3 MHz) a BRUKER AVANCE III ( $^1\text{H}$  při 600.2 MHz,  $^{13}\text{C}$  při 150.9,  $^{19}\text{F}$  při 564.7 MHz) a to v deuterovaném  $\text{CDCl}_3$  bez přídavku vnitřního standardu. Spektra byla referencována na signál rozpouštědla  $\text{CDCl}_3$  (pro  $^1\text{H}$  na hodnotu 7.26 ppm, pro  $^{13}\text{C}$  na 77.00 ppm). Chemické posuny ( $\delta$ ) v těchto NMR spektrech jsou uváděny v jednotkách ppm a štěpící konstanty (J) v jednotkách Hz.

Sloupcová chromatografie byla využívána k izolaci produktu od ostatních látek reakční směsi. Jako stacionární fáze pro kolony byl používán silikagel Kieselgel 60 (63-200  $\mu\text{m}$ , Merck), jako fáze mobilní směs hexan:ethylacetát. Chromatografie byla prováděna v gradientovém uspořádání (gradient EtOAc v hexanu v rozsahu 6-100%) s průtokem přibližně 10 ml/min.

Složení jednotlivých frakcí bylo sledováno pomocí tenkovrstevné chromatografie na fóliích Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Detekce látek na TLC fóliích byla prováděna pomocí UV lampy (254 nm) a detekčních činidel AMC (25 g fosfomolybdenové kyseliny, 10 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 60 ml konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 940 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) resp. DNF (12 g 2,4-dinitrofenylhydrazinu, 60 ml konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 80 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 200 ml 95% EtOH).

Rozpouštědla o dostatečné čistotě používaná pro reakce byla zakoupena od firem Sigma Aldrich resp. Lach-Ner (heptan, 2-propanol, toluen, DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , MeOH). Rozpouštědla pro sloupcovou chromatografii byla přečištěna destilací (hexan, EtOAc).

Pro určení enantioselektivity byla využita metoda HPLC na přístroji složené z vysokotlaké pumpy Ingos LCP 5020, ze spektrofotometrického detektoru Ingos LCD 5000 a chirální kolony Daicel Chiralpak® IC<sup>TM</sup> (průměr kolony 0.46 cm, délka kolony 25 cm, zrnitost 10  $\mu\text{m}$ ). Jako mobilní fáze byla používána směs heptan:propan-2-ol. Všechny analýzy probíhaly v isokratickém uspořádání.

Hmotnostní HRMS ESI spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL (Thermo Fischer Scientific) a hmotnostní spektra LRMS ESI na iontové pasti Finnigan LCQ DECA. Zavedení vzorku bylo provedeno v roztoku methanolu.

Optické otáčivosti byly měřeny v chloroformu na automatickém polarimetru AUTOMATIC POLARIMETER, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) s přesností  $\pm 2^\circ$ .

IR spektra byla měřena metodou difuzní reflektance (DRIFT) v KBr na přístroji Nicolet AVATAR 370 FT-IR. Vlnočty jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ .

## 4.2 Postupy přípravy látek a jejich charakterizace

### Ethyl[(benzylkarbonyl)hydrazono]acetát (**24**)



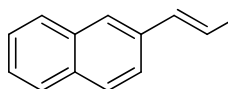
**24**

Ethyl[(benzylkarbonyl)hydrazono]acetát (**24**) byl připraven modifikovaným postupem dle literatury.<sup>52</sup> 45% roztok ethylglyoxalátu v toluenu (11.5 ml, 50.7 mmol) byl přidán do roztoku benzylnitrazátu (2.5 g, 15.0 mmol) v 1,4-dioxanu (20 ml) při 60°C. Reakční směs byla míchána 10 min při teplotě 60°C, pak byla ochlazená na laboratorní teplotu a zahuštěna při sníženém tlaku. Chromatografií odparku na sloupci silikagelu (180 g) v soustavě (EtOAc-hexan 10:1→1:1) bylo získáno 3.0 g (36 %) látky **24**. Čistota produktu byla potvrzena pomocí <sup>1</sup>H NMR spektra, které se shodovalo s literaturou.<sup>52</sup>

### Pokus o cyklizační reakci s hydrazonem (**24**)

Látka **24** (47 mg, 0.25 mmol), cyklohex-2-enon (**25**) (29 mg, 0.30 mmol) a báze (0.25 mmol, 1 ekvivalent) byli přidány do roztoku katalyzátoru (**1**, **27**, **28**, **29**) (0.05 mmol, 0.2 ekvivalentu) v rozpouštědle (1 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty a následně chromatografována na sloupci silikagelu (80 g) v soustavě EtOAc:hexan (10:1→3:1). Požadovaný produkt nebyl získán v dostatečné čistotě.

### (*E*)-2-(naftyl)prop-2-enal (**30e**)



**30e**

Suspenze (trifenylfosforanylid)acetaldehydu (4.83 g, 15.8 mmol) a 2-naftaldehydu (2.72 g, 17.4 mmol) rozpuštěné v toluenu (15 ml) byla zahřívána pod zpětným chladičem přes noc na 65 °C. Poté byla směs zahuštěna na vakuové odparce na 10 ml. Chromatografií odparku na sloupci silikagelu (200 g) ve směsi hexan/ethyl-acetát (5:1) bylo získáno 2.30 g (80 %) látky **30e**. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídalo údajům uvedeným v literatuře.<sup>53</sup>

**Obecný předpis pro nalezení vhodného rozpouštědla adiční reakce diethyl-2-fluormalonátu (31a) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (30)**

Aldehyd kyseliny skořicové (**30b**) (40 mg, 0.30 mmol), diethyl-2-fluormalonát (**31a**) (45 mg, 0.25 mmol) a NaOAc (21 mg, 0.25 mmol) byly postupně přidány k roztoku TMS-DPP (**2**) (16 mg, 0.05 mmol) v rozpouštědle (1 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty a následně chromatografována na sloupci silikagelu (40 g) v soustavě EtOAc:hexan (10:1→5:1). Enantioselektivita reakce byla určena dle HPLC a diastereoselektivita byla zjištěna pomocí  $^1\text{H}$  NMR.

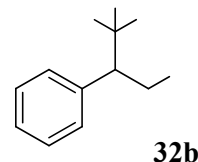
**Obecný předpis pro nalezení nejvhodnějšího organokatalyzátoru adiční reakce diethyl-2-fluormalonátu (31a) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (30)**

Aldehyd kyseliny skořicové (**30b**) (40 mg, 0.30 mmol), diethyl-2-fluormalonát (**31a**) (45 mg, 0.25 mmol) a NaOAc (21 mg, 0.25 mmol) byly postupně přidány k roztoku katalyzátoru (**1**, **2**, **3**, **27**) (0.05 mmol, 0.2 ekvivalentu) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty a následně chromatografována na sloupci silikagelu (40 g) v soustavě EtOAc:hexan (10:1→5:1). Enantioselektivita reakce byla určena dle HPLC a diastereoselektivita byla zjištěna pomocí  $^1\text{H}$  NMR.

**Obecný předpis pro enantioselektivní adiční reakci diethyl-2-fluormalonátu (31a) a  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů (30)**

Aldehyd (**30a-e**) (0.30 mmol, 1.2 ekvivalentu), diethyl-2-fluormalonát (**31a**) (45 mg, 0.25 mmol) a NaOAc (21 mg, 0.25 mmol) byly postupně přidány k roztoku katalyzátoru TMS-DPP (**2**) (16 mg, 0.05 mmol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty a následně chromatografována na sloupci silikagelu (40 g) v soustavě EtOAc:hexan (10:1→5:1). Enantioselektivita reakce byla určena dle HPLC a diastereoselektivita byla zjištěna pomocí  $^1\text{H}$  NMR.

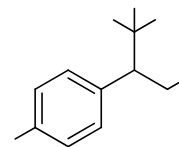
**Diethyl-2-fluor-2-(3-oxo-1-fenylpropyl)malonát (32b)**



Látka **32b** byla získána z (*E*)-3-fenylprop-2-enalu (**30b**) (66 mg, 0.50 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 51 mg (66 %).

Látka **32b**: nažloutlý olej, IR (KBr): 3064.19, 3035.31, 2983.50, 2936.56, 2907.05, 2854.39, 2742.27, 1766.17, 1757.01, 1734.76, 1721.67, 1303.25, 1257.04, 1231.12, 1146.59 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9.56 (q, J=1.5 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 4.40-4.24 (m, 1H), 4.33 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.05 (ddd, J<sup>1</sup>=1.5 Hz, J<sup>2</sup>=9.9 Hz, J<sup>3</sup>=17.2 Hz, 1H) 2.96 (ddd, J<sub>1</sub>=1.5 Hz, J<sub>2</sub>=5.2 Hz, J<sub>3</sub>=17.2 Hz, 1H), 1.33 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =198.8, 165.5, 165.1, 164.8, 164.5, 136.4, 129.3, 129.3, 128.6, 128.1, 98.1, 95.4, 63.2, 62.5, 44.4, 43.7, 43.5, 36.9, 36.8, 13.9, 13.7. <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) – 174.2 (d, J=5.2 Hz) [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +14.7 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI): Vypočteno pro [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FNaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: požadovaná hodnota m/z: 333.1109; nalezená hodnota: 333.1113. HPLC (Chiralpak® IC, 1 ml.min<sup>-1</sup>, *n*-heptan:IPA 80:20, 220 nm): t<sub>R</sub>=5.9 min (minor), 7.1 min (major).

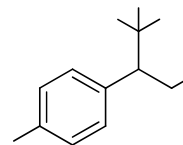




**Diethyl-2-fluor-2-[1-(4-nitrofenyl)-3-oxopropyl]malonát (32c)**

Látka **32c** byla získána z (*E*)-3-(nitrofenyl)prop-2-enalu (**30c**) (89 mg, 0.50 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 61 mg (69%).

Látka **32c**: nažloutlý olej, IR (KBr): 3117.38, 3090.23, 2998.06, 2833.47, 2732.25, 1762.46, 1745.01, 1721.74, 1524.60, 1349.67, 1240.28 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9.64 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.46 (ddd, J<sub>1</sub>=27.3 Hz, J<sub>2</sub>=9.5 Hz, J<sub>3</sub>=5.7 Hz, 1H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.10 (dd, J<sub>1</sub>=18.5 Hz, J<sub>2</sub>=3.9 Hz, 1H), 3.04 (dd, J<sub>1</sub>=18.5 Hz, J<sub>2</sub>=9.7 Hz, 1H), 1.34 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 197.3, 164.8 (d, J=25.4 Hz), 164.2 (d, J=25.6 Hz), 147.6, 144.3, 130.4, 130.4, 123.6, 123.6, 96.2 (d, J=207.37 Hz), 63.5, 62.9, 44.5 (d, J=3.1 Hz), 42.8 (d, J=19.5 Hz), 13.9, 13.8. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -174.0 (d, J=30.5 Hz). [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -26.1° (c=1.6, CHCl<sub>3</sub>). LRMS (ESI): počítáno pro [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>7</sub>: požadovaná hodnota m/z 355.11, nalezená hodnota 355.87. HPLC (Chiralpak® IC, 1 ml.min<sup>-1</sup>, *n*-heptan:IPA 90:10, 254 nm): t<sub>R</sub>=25.4 min (minor), 32.2 min (major).

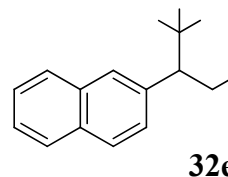


**Diethyl-2-fluor-2-[1-(4-chlorfenyl)-3-oxopropyl]malonát (32d)**

Látka **32d** byla získána z (*E*)-3-(4-chlorfenyl)prop-2-enalu (**30d**) (83 mg, 0.50 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 63 mg (73%).

Látka **32d**: nažloutlý olej, IR (KBr): 2995.10, 2939.62, 2907.29, 2852.88, 1763.54, 1754.26, 1744.98, 1721.78, 1253.90, 1240.17  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 9.61 (s, 1H), 7.27 (bs, 2H), 7.26 (bs, 2H), 4.31 (ddd,  $J_1=31.4$  Hz,  $J_2=10.0$  Hz,  $J_3=3.8$  Hz, 1H), 4.33 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.03 (ddd,  $J_1=18.0$  Hz,  $J_2=9.9$ ,  $J_3=1.1$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J_1=17.9$  Hz,  $J_2=3.7$  Hz, 1H), 1.33 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.06 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 198.2, 165.1 (d,  $J=25.5$  Hz), 164.5 (d,  $J=26.5$  Hz), 135.1, 134.1, 130.7, 130.7, 128.8, 128.8, 96.6 (d,  $J=207.1$  Hz), 63.3, 62.7, 44.5 (d,  $J=3.6$  Hz), 42.8 (d,  $J=19.5$  Hz), 13.9, 13.7.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -174.8 (d,  $J=31.2$  Hz).  $[\alpha]_D^{25} = -24.5^\circ$  ( $c=0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). LRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFO}_5$ : požadovaná hodnota  $m/z$  346.08, nalezená hodnota 344.87. HPLC (Chiralpak® IC, 1  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ , *n*-heptan:IPA 80:20, 254 nm):  $t_R=18.1$  min (minor), 24.6 min (major).

**Diethyl-2-fluor-2-[1-(naft-2-yl)-3-oxopropyl]malonát(32e)**



Látka **32e** byla získána z (*E*)-3-(naftyl)prop-2-enalu (**30e**) (91 mg, 0.50 mmol) dle výše uvedeného obecného postupu ve výtěžku 35 mg (39 %).

Látka **32e**: nažloutlý olej: IR (KBr): 3058.03, 2982.01, 2937.99, 2832.96, 2730.93, 1765.71, 1750.59, 1726.01, 1298.43, 1247.04, 1036.33  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 9.63 (s, 1H), 7.80 – 7.45 (m, 7H), 4.51 (ddd,  $J_1=31.6$  Hz,  $J_2=13.8$  Hz,  $J_3=3.8$  Hz, 1H), 4.35 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.17 (ddd,  $J_1=17.7$  Hz,  $J_2=10.0$ ,  $J_3=1.3$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J_1=17.8$  Hz,  $J_2=3.7$  Hz, 1H), 1.35 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.93 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 198.7, 165.3 (d,  $J=25.7$  Hz), 164.6 (d,  $J=26.0$  Hz), 133.9, 133.1, 132.9, 128.7, 128.3, 127.9, 127.6, 126.8, 126.2, 126.2, 96.9 (d,  $J=206.9$  Hz), 63.2, 62.5, 44.5 (d,  $J=3.8$  Hz), 43.7 (d,  $J=19.1$  Hz), 14.0, 13.6.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -174.4 (d,  $J=31.2$  Hz).  $[\alpha]_D^{25} = -20.9^\circ$  ( $c=1.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). LRMS (ESI): počítáno pro  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_5$ ) požadovaná hodnota  $m/z$  360.14, nalezená hodnota 360.73. HPLC (Chiralpak® IC, 1  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ , *n*-heptan:IPA 80:20, 254 nm):  $t_R=15.6$  min (minor), 20.4 min (major).

## 5. ZÁVĚR

V rámci této diplomové práce jsme se zabývali přípravou enantiomerně čistých fluorovaných organických sloučenin. Pozornost byla věnována organokatalytickým reakcím  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů za využití principů enaminové a iminiové aktivace.

V prvním projektu, ve kterém byla navržena asymetrická cyklizační reakce hydrazonu (**24**) s cyklohex-2-enonem (**25**) (schéma 8, str. 29), bylo dosaženo negativních výsledků. Pro tuto modelovou reakci byly vyzkoušeny různé kombinace rozpouštědel, katalyzátorů a bází, ale ani v jednom případě nebyl získán předpokládaný produkt (**26**) v dostatečném množství a čistotě.

Druhý projekt byl zaměřen na studium asymetrické nukleofilní adice diethyl-fluormalonátů (**31**) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (**30a-e**) za vzniku příslušného 1,4-produktu (**32a-e**) (schéma 9, str. 31). Byla provedena optimalizace podmínek reakce, tedy jaký vliv měla rozpouštědla a vybrané komerčně dostupné katalyzátory na konverzi a enantioselektivitu produktu. Pro modelovou reakci byl nezbytný přídavek báze pro zvýšení nukleofilicity použitého diethyl-2-fluormalonátu (**31a**). Pro nukleofilní adici diethyl-2-fluormalonátu (**31a**) na  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy (**30a-e**) byl jako optimální katalyzátor nalezen TMS-DPP (**2**) s přídavkem NaOAc v prostředí dichlormethanu. Při studiu rozsahu této adiční reakce se ukázalo, že pouze při použití aromatických  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů reakce poskytovala dobré výtěžky (39-73%) a vysoké hodnoty enantioselektivity (94-96%), naopak při použití alifatických  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů (**30a**) reakce neprobíhala.

## 6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- <sup>1</sup> Dalko, P. I., Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726.
- <sup>2</sup> Hudlicky, T., Reed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3117.
- <sup>3</sup> Trost, B. M., Crawley, M. L., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.
- <sup>4</sup> Dondoni, A., Massi, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638.
- <sup>5</sup> *Enantioselective Organocatalysis*, Dalko, P. I., Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- <sup>6</sup> Zhao, J. Q., Gan, L. H., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2661.
- <sup>7</sup> <http://www.chem.wisc.edu/areas/organic/studsemin/maifeld/maifeld-abs.pdf>  
(staženo 15.4.2010).
- <sup>8</sup> Hajos, Z. G., Parrish, D. R., *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- <sup>9</sup> Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496.
- <sup>10</sup> Pellissier, H., *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267.
- <sup>11</sup> Hayashi, Y., Yamaguchi, J., Hibino, K., Sumiya, T., Urushima, T., Shoji, M., Hashizume, D., Koshino, H., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1435.
- <sup>12</sup> Mase, N., W., Tanaka, F., Barbas III, C. F., *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2474.
- <sup>13</sup> List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
- <sup>14</sup> Tsogoeva, S. B., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.
- <sup>15</sup> Cowdari, N. S., Ramachary, D. B., Barbas III, C. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 975.
- <sup>16</sup> Zhong, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4247.
- <sup>17</sup> Hayashi, Y., Gotoh, H., Hayashi, T., Shoji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212.
- <sup>18</sup> Martin, H. J., List, B., *Synlett* 2003, **1901**.
- <sup>19</sup> Cobb, A. A., Shaw, D. M., Ley, S. V., *Synlett* **2004**, 558.
- <sup>20</sup> Xie, H. X., Zu, L.S., Li, H., Wang, J., Wang W., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10886.
- <sup>21</sup> Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- <sup>22</sup> List, B., *Chem. Commun.* 2006, 8, 819.
- <sup>23</sup> List, B., Lerner, R. A., Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- <sup>24</sup> Franzen, J., Marigo, M., Filenbach, D., Wabnitz, T. C., Kjaersgaard, A., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296.

- 
- 25 Graham, T. H., Jones, C.M., Jui, N. T., MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494.
- 26 Pihko, P. M., *Angew Chem Int Ed* **2006**, *45*, 544.
- 27 Steiner, D. D., Mase, N., Barbas III, C. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706.
- 28 O'Hagan, D., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
- 29 Isanbor, C., O'Hagan, D., *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303.
- 30 Begué, J.-P., Bonnet-Delpon, D. J., *Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992.
- 31 Makhaeva, G., F.; Aksinenko, A., Y.; Sokolov, V., B.; Serebryakova, O., G.; Richardson, R., J.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *19*, 5528.
- 32 Liu, P., Sharon, A., Chu, C. K., *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 743.
- 33 Kruczynski, A., Barret, J.-M., Etiévant, C., Colpaert, F., Fahy, J., Hill, B. T., *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 635.
- 34 *Farmakologie v kostce*, Hynie, S., TRITON, Praha, **2001**.
- 35 Duddeck, H., Gómez, E. D., *Chirality* **2009**, *21*, 51.
- 36 Ali, I., Gupta, V. K., Aboul-Enein, H. Y., Singh, P., Sharma, B., *Chirality* **2007**, *19*, 453.
- 37 Prakash, G. K. S., Chacko, S., Alconcel, S., Stewart, T., Mathew, T., Olah, G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4933.
- 38 Nyffeler, P. T., Durón, S. G., Burkard, M. D., Vincent, S. P., Wong, C. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192.
- 39 Differding, E., Ofner, H., *Synlett* **1991**, 187.
- 40 Mikami, K., Itoh, Y., Yamanaka, M., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1.
- 41 Suzuki, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5435.
- 42 Ibrahim, H.; Togni, A.; *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 1147.
- 43 Cahard, D., Audouard, C., Plaquevent, J. C., Roques, N., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699.
- 44 Shibata, N., Susuki, E., Takeuchi, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728.
- 45 Enders, D., Hüttl, M. R. M., *Synlett* **2005**, 991.
- 46 Marigo, M., Fielenbach, D., Branton, A., Kjaesgaard, A., Jørgensen, K. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703.
- 47 Beeson, T. D., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826.

- 
- <sup>48</sup> Almansi, D., Alonso, D., Nájera, C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299.
- <sup>49</sup> Dalko, P. I., Moisan, L., *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248.
- <sup>50</sup> Davis, F. A., Kasu, P. V. N., Sundarababu, G., Qi, H., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7546.
- <sup>51</sup> Marigo, M., Wabnitz, T. C., Fielenbach, D., Jørgensen, K. A., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804.
- <sup>52</sup> Dragovich, P. S., Blazel, J. K., Dao, K., Ellis, D. A., Li, L.-S., Murphy, D. E., Ruebsam, F., Tran, C. V., Zhou, Y., *Synthesis* **2008**, 610.
- <sup>53</sup> Avery, T. D., Caiazza, D., Culbert, J. A., Tailor, D. K., Tiekink, E. R. T., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8344.